

# 左氧氟沙星和卷曲霉素联合化疗方案用于耐多药肺结核的临床观察

刘明\*, 马英莲, 刚永桂, 张全禄, 李卫鸿(青海省第四人民医院呼吸科, 西宁 810000)

中图分类号 R521 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)27-3788-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.27.15

**摘要** 目的:观察左氧氟沙星和卷曲霉素联合化疗方案用于耐多药肺结核的疗效和安全性。方法:84例耐多药肺结核患者随机分为观察组(42例)和对照组(42例)。观察组患者给予注射用硫酸卷曲霉素0.75 g,加入0.9%氯化钠注射液100 ml中,静脉滴注,每日1次+盐酸左氧氟沙星片0.4 g,口服,每日1次+丙硫异烟胺片0.2 g,口服,每日3次+帕司烟肼片0.3 g,口服,每日3次+吡嗪酰胺片0.5 g,口服,每日4次。对照组患者给予硫酸阿米卡星注射液0.4 g,加入0.9%氯化钠注射液100 ml中,静脉滴注,每日1次+氧氟沙星片0.3 g,口服,每日2次+丙硫异烟胺片(用法用量同观察组)+帕司烟肼片(用法用量同观察组)+吡嗪酰胺片(用法用量同观察组)。两组患者均给予葡醛内酯片0.1 g,口服,每日3次。两组疗程均为12个月。观察两组患者的痰阴转率、痰菌转阴时间、症状改善时间、病灶吸收率、肺部空洞闭合情况,治疗前后免疫指标( $CD4^+CD25^+/CD4^+$ 、 $CD4^+CD25^+CD127^{low}/CD4^+$ )、白细胞介素(IL)-17水平及不良反应发生情况。结果:观察组患者治疗3、6、9、12、18个月后的痰阴转率、病灶吸收率、肺部空洞闭合及缩小占比率均显著高于对照组,痰菌转阴时间、症状改善时间均显著短于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前,两组患者 $CD4^+CD25^+/CD4^+$ 、 $CD4^+CD25^+CD127^{low}/CD4^+$ 、IL-17水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者 $CD4^+CD25^+/CD4^+$ 、 $CD4^+CD25^+CD127^{low}/CD4^+$ 均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,IL-17水平显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:左氧氟沙星和卷曲霉素联合化疗方案用于耐多药肺结核可显著提高疗效,有效降低患者调节性T淋巴细胞水平,升高IL-17水平,且不增加不良反应的发生。

**关键词** 左氧氟沙星;卷曲霉素;耐多药肺结核;疗效;安全性

## Clinical Observation of Levofloxacin and Capreomycin Combined with Chemotherapy Regimen in the Treatment of Multi-drug Resistant Tuberculosis

LIU Ming, MA Yinglian, GANG Yonggui, ZHANG Quanlu, LI Weihong (Dept. of Respiratory, the 4th People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of levofloxacin and capreomycin combined with chemotherapy regimen in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). METHODS: 84 MDR-TB patients were randomly divided into observation group (42 cases) and control group (42 cases). Observation group received 0.75 g Capreomycin sulfate for injection, add into 100 ml 0.9% Sodium chloride injection, intravenous infusion, once a day+0.4 g Levofloxacin hydrochloride tablet, orally, once a day+0.2 g Protionamide tablet, orally, 3 times a day+0.3 g Pasiniazid tablet, orally, 3 times a day+0.5 g Pyrazinamide tablet, orally, 4 times a day. Control group received 0.4 g Amikacin sulfate injection, adding into 100 ml 0.9% Sodium chloride injection, once a day, intravenous infusion+0.3 g Ofloxacin tablet, orally, twice a day+Protionamide tablet (the same dose with observation group)+Pasiniazid tablet (the same dose with observation group)+Pyrazinamide tablet (the same dose with observation group). All patient were given 0.1 g Glucuronolactone tablet, orally, 3 times a day. The treatment course for both group was 12 months. Sputum negative conversion rate, negative conversion time, symptom improvement time, lesion absorption and lung cavity closing, and cell immune indexes ( $CD4^+CD25^+/CD4^+$ ,  $CD4^+CD25^+CD127^{low}/CD4^+$ ), IL-17 level before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: The sputum negative conversion rate, absorption rate, lung cavity closing and narrowing cases in research group after 3, 6, 9, 12, 18 months treatment were significantly higher than control group, sputum negative conversion time, symptom improvement time in observation group were significantly lower than control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Before treatment, there were no significant differences in  $CD4^+CD25^+/CD4^+$ ,  $CD4^+CD25^+CD127^{low}/CD4^+$ , IL-17 level in 2 groups ( $P>0.05$ ). After treatment,  $CD4^+CD25^+/CD4^+$ ,  $CD4^+CD25^+CD127^{low}/CD4^+$  in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, IL-17 level was significantly higher than before, and observation group was higher than control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions in 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Levofloxacin and capreomycin combined with chemotherapy in the treatment of MDR-TB, it can reduce T regulatory cells, increase IL-17 level, do not increase the incidence of adverse reactions.

**KEYWORDS** Levofloxacin; Capreomycin; Multi-drug resistant tuberculosis; Efficacy; Safety

\* 副主任医师。研究方向: 传染性疾病。电话: 0971-8250799-8096。E-mail: 445836412@qq.com

耐多药肺结核(MDR-TB)是目前全球结核病疫情控制的最大障碍,据世界卫生组织(WHO)估计,MDR-TB的发生率为

3.6%。结核病是我国常见的慢性传染性疾病,结核菌感染患者较多,耐药者也较多,我国结核病总耐药率为37.79%,MDR-TB发生率为8.32%,病死率较高<sup>[1-3]</sup>。根据WHO推荐的治疗方案原则,笔者观察了左氧氟沙星和卷曲霉素联合化疗方案用于MDR-TB的疗效和安全性,旨在为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2014年1月-12月我院收治的MDR-TB患者84例,其中男性56例,女性28例;年龄21~62岁,平均年龄(40.12±10.23)岁;病程3~36个月,平均病程(9.64±4.32)年。按随机数字表法将所有患者分为观察组(42例)和对照组(42例)。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of basic information between 2 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	病程,年
观察组	42	27/15	39.86±10.69	9.82±4.39
对照组	42	29/13	41.23±10.72	9.54±4.33

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)所有患者痰结核菌培养为阳性,且均为复治失败者;(2)X线胸部摄片检查证实为肺结核,痰标本检测有结核分枝杆菌生长,出现结核浸润病灶;(3)药敏试验显示对异烟肼、利福平耐药。排除标准:(1)肺结核合并肺外结核者;(2)3个月内使用过免疫抑制剂者;(3)心、肝、肾功能障碍者;(4)合并艾滋病、糖尿病、恶性肿瘤及心血管疾病者;(5)严重不良反应者。

### 1.3 治疗方法

观察组患者给予注射用硫酸卷曲霉素(浙江海正药业股份有限公司,规格:0.5 g,批准文号:国药准字H20094030)0.75 g,加入0.9%氯化钠注射液100 ml中,静脉滴注,每日1次+盐酸左氧氟沙星片(山东罗欣药业股份有限公司,规格:0.2 g/片,批准文号:国药准字H20073132)0.4 g,口服,每日1次+丙硫异烟胺片(辽宁倍奇药业有限公司,规格:0.1 g/片,批准文号:国药准字H10983134)0.2 g,口服,每日3次+帕司烟肼片(福建省龙华药业有限责任公司,规格:0.1 g/片,批准文号:国药准字H20050533)0.3 g,口服,每日3次+吡嗪酰胺片(成都锦华药业有限责任公司,规格:0.25 g/片,批准文号:国药准字H51020876)0.5 g,口服,每日4次。对照组患者给予硫酸阿米卡星注射液(齐鲁制药有限公司,规格:0.2 g:2 ml,批准文号:国药准字H37020562)0.4 g,加入0.9%氯化钠注射液100 ml中,静脉滴注,每日1次+氧氟沙星片(华润双鹤药业股份有限公司,规格:0.1 g/片,批准文号:国药准字H10920030)0.3 g,口服,每日2次+丙硫异烟胺片(用法用量同观察组)+帕司烟肼片(用法用量同观察组)+吡嗪酰胺片(用法用量同观察组)。两组患者均给予葡醛内酯片(山西云鹏制药有限公司,规格:50 mg/片,批准文号:国药准字H14020790)0.1 g,口服,每日3次。两组疗程均为12个月。

### 1.4 观察指标

1.4.1 痰菌转阴率<sup>[4]</sup>、痰菌转阴时间、症状改善时间 痰菌转阴:治疗12个月后,连续2个月痰标本及痰结核菌培养均为阴性。

1.4.2 病灶吸收率 明显吸收:治疗12个月后,病灶吸收 $\geq 1/2$ ;吸收:病灶吸收 $< 1/2$ ;无变化:病灶无改变;恶化:病灶增大。

病灶吸收率=(明显吸收例数+吸收例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.3 肺部空洞闭合情况 闭合:空洞消失;缩小:空洞缩小 $\geq 1/2$ ;无变化:空洞缩小或增大 $< 1/2$ ;增大:空洞增大 $\geq 1/2$ 。

1.4.4 治疗前后免疫指标( $CD4^+CD25^+/CD4^+$ 、 $CD4^+CD25^+CD127^{low}/CD4^+$ )、白细胞介素(IL)-17水平 采用II型流式细胞仪(BD Biosciences Cantoll公司)检测 $CD4^+CD25^+/CD4^+$ 、 $CD4^+CD25^+CD127^{low}/CD4^+$ <sup>[5]</sup>。采用酶联免疫吸附法检测IL-17水平<sup>[6]</sup>(试剂盒由eBioscience公司提供)。

1.4.5 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者痰菌转阴率比较

观察组患者治疗3、6、9、12、18个月后的痰菌转阴率均显著高于对照组,且随治疗时间延长逐渐升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者痰菌转阴率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of sputum negative conversion rate between 2 groups [case(%)]

组别	n	治疗3个月后	治疗6个月后	治疗9个月后	治疗12个月后	治疗18个月后
观察组	42	22(52.38)*	27(64.29)*	30(71.43)*	32(76.19)*	36(85.71)*
对照组	42	14(33.33)	15(35.71)	17(40.48)	18(42.86)	19(45.24)

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group,\* $P<0.05$

### 2.2 两组患者病灶吸收率比较

观察组患者病灶吸收率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者病灶吸收率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of lesion absorption between 2 groups [case(%)]

组别	n	明显吸收	吸收	无变化	恶化	吸收率,%
观察组	42	15(35.71)	20(47.62)	6(14.29)	1(2.38)	83.33*
对照组	42	8(19.05)	15(35.71)	17(40.48)	2(4.76)	54.76

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group,\* $P<0.05$

### 2.3 两组患者肺部空洞闭合情况比较

观察组患者肺部空洞闭合及缩小占比率均显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表4。

表4 两组患者肺部空洞闭合情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of pulmonary cavity closing between 2 groups [case(%)]

组别	n	闭合	缩小	无变化	增大
观察组	42	17(40.48)*	9(21.43)*	15(35.71)	1(2.38)
对照组	42	9(21.43)	5(11.90)	26(61.90)	2(4.76)

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group,\* $P<0.05$

### 2.4 两组患者痰菌转阴时间、症状改善时间比较

观察组患者痰菌转阴时间、症状改善时间均显著短于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表5。

### 2.5 两组患者治疗前后免疫指标、IL-17水平比较

治疗前,两组患者 $CD4^+CD25^+/CD4^+$ 、 $CD4^+CD25^+CD127^{low}/CD4^+$ 、IL-17水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗

表5 两组患者痰菌转阴时间、症状改善时间比较( $\bar{x} \pm s$ , 月)

Tab 5 Comparison of sputum negative conversion time and symptom improvement time between 2 groups ( $\bar{x} \pm s$ , month)

组别	n	痰菌转阴时间	症状改善时间
观察组	42	4.18 ± 0.82*	16.75 ± 4.95*
对照组	42	6.60 ± 0.91	28.43 ± 6.68

注:与对照组比较, \*P<0.05

Note: vs. control group, \*P<0.05

后,两组患者CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>/CD4<sup>+</sup>均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,IL-17水平显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),详见表6。

表6 两组患者治疗前后免疫指标和IL-17水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 6 Comparison of cellular immune index and IL-17 level between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时期	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> , %	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>low</sup> /CD4 <sup>+</sup> , %	IL-17, ng/L
观察组	42	治疗前	27.82 ± 6.24	7.51 ± 2.03	14.52 ± 7.31
		治疗后	18.32 ± 3.26**	5.59 ± 1.25**	23.65 ± 6.92**
对照组	42	治疗前	27.60 ± 6.13	7.45 ± 2.21	14.63 ± 7.42
		治疗后	22.31 ± 3.68*	6.27 ± 1.82*	19.85 ± 7.65*

注:与治疗前比较, \*P<0.05; 与对照组比较, \*P<0.05

Note: vs. before treatment, \*P<0.05; vs. control group, \*P<0.05

## 2.6 不良反应

两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05), 详见表7。

表7 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups (case)

组别	n	心率过快	丙氨酸转氨酶升高	血肌酐升高	白细胞减少	头晕、恶心	总发生率, %
观察组	42	0	2	2	3	3	23.81
对照组	42	1	3	0	3	4	26.19

## 3 讨论

MDR-TB是结核杆菌至少同时对异烟肼和利福平两种以上抗结核药物耐药的结核病<sup>[7]</sup>,一旦感染治疗难度极大,已成为结核防治工作中的难题。因此,如何为患者选择和提供更加有效的治疗方案已成为MDR-TB治疗的关键。

卷曲霉素为多肽类结构的二线抗结核新型药物,其化学结构不同于氨基糖苷类,与其他抗结核药物联用疗效较好。该药可抑制肽基-转运RNA的转移和蛋白合成,对肝功能、听力影响较小,疗效明显优于链霉素和卡那霉素,但对耐链霉素、卡那霉素或阿米卡星的结核分枝杆菌仍然敏感或部分敏感<sup>[8-9]</sup>。其对肝、肾功能影响比较明显,本研究中观察组患者有2例丙氨酸转氨酶升高,经保肝及对症治疗肝功恢复正常;2例血肌酐升高,在停止使用卷曲霉素后肾功能恢复正常。

左氧氟沙星是喹诺酮类药物中的一种,为广谱抗菌药物,具有良好的抗结核作用,其主要通过作用于结核分枝杆菌脱氧核糖核酸(DNA)旋转酶(拓扑异构酶II),来抑制细菌DNA的复制和转录,达到抗菌的目的,是目前治疗MDR-TB的重要药物之一<sup>[10]</sup>。

本研究结果显示,观察组患者治疗3、6、9、12、18个月后的痰菌转阴率、吸收率、肺部空洞闭合及缩小占比率均显著高于对

照组,观察组患者痰菌转阴时间、症状改善时间均显著短于对照组,差异均有统计学意义。这表明,左氧氟沙星和卷曲霉素联合化疗方案可显著提高MDR-TB的疗效。这与相关文献报道结果一致<sup>[4]</sup>。CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞内亚群的免疫平衡状态可影响结核病的耐药性,治疗后两组患者CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>/CD4<sup>+</sup>均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。这表明,左氧氟沙星和卷曲霉素联合化疗方案能有效改善患者的免疫耐受情况,促进机体免疫功能恢复。这也与文献报道结果一致<sup>[6]</sup>。IL-17是Th17细胞分泌的促炎症细胞因子,能有效介导病变的组织炎症反应。本研究中,两组患者治疗后IL-17水平显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义。这表明,左氧氟沙星和卷曲霉素联合化疗方案可恢复Th17细胞的免疫应答,从而产生具有保护性的免疫应答。该结果与文献报道结果一致<sup>[6]</sup>。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。这表明,左氧氟沙星和卷曲霉素联合化疗方案并不会增加不良反应的发生。

综上所述,左氧氟沙星和卷曲霉素联合化疗方案用于MDR-TB可显著提高疗效,有效降低患者调节性T淋巴细胞水平,升高IL-17水平,且不会增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

## 参考文献

- [1] 高福仁, 关丽梅, 张琪, 等. 96例耐多药肺结核疗效观察[J]. 中国伤残医学, 2012, 20(10): 79.
- [2] 丁晓艳, 许卫国, 竺丽梅, 等. 175例耐多药肺结核患者治疗转归情况分析[J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(4): 238.
- [3] 尹怡平, 蒋明彦. 卷曲霉素、左氧氟沙星及对氨基水杨酸钠联合方案治疗耐多药和可疑耐多药肺结核疗效分析[J]. 中国感染控制杂志, 2009, 8(5): 311.
- [4] 田玉娟. 卷曲霉素联合左氧氟沙星治疗耐多药肺结核的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(7): 43.
- [5] 吴世东. 联合卷曲霉素方案治疗耐多药肺结核疗效分析[J]. 海南医学院学报, 2009, 15(4): 373.
- [6] 温俊霞, 安贺娟, 张进明, 等. 莫西沙星联合卷曲霉素治疗耐多药肺结核54例及细胞免疫功能变化[J]. 中国药业, 2015, 24(20): 26.
- [7] 张红伟, 高志东, 贺晓新, 等. 个体化方案治疗耐多药肺结核患者不良反应分析[J]. 中国防痨杂志, 2016, 38(2): 133.
- [8] 温俊霞, 安贺娟, 张进明, 等. 莫西沙星联合卷曲霉素治疗耐多药肺结核的疗效及对细胞免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(30): 3349.
- [9] 刘会, 董雅坤, 张娜, 等. 耐多药肺结核患者不同化疗方案疗效及不良反应的临床观察[J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(3): 265.
- [10] 李哲明, 谭守勇, 邝浩斌, 等. 耐多药肺结核患者既往治疗情况对治疗效果的影响[J]. 广东医学, 2015, 36(20): 3169.

(收稿日期: 2016-01-07 修回日期: 2016-07-13)

(编辑: 陈宏)